

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.3.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.



出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 4月 3日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-100236
[ST. 10/C]: [JP2003-100236]

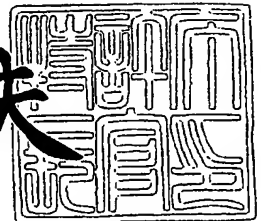
出 願 人
Applicant(s): 株式会社シード

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 D-17567

【提出日】 平成15年 4月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G02B 1/04

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内

 【氏名】 佐藤 隆郎

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内

 【氏名】 内田 玲

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内

 【氏名】 宇野 憲治

【特許出願人】

 【識別番号】 000131245

 【氏名又は名称】 株式会社シード

【代理人】

 【識別番号】 100065385

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 山下 穰平

 【電話番号】 03-3431-1831

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 010700

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9712346

【プルーフの要否】 要

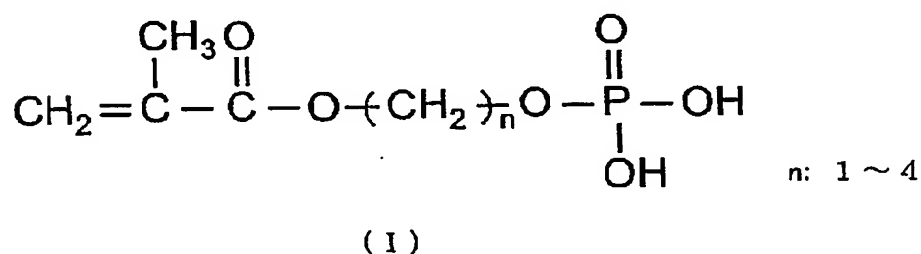
【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物徐放性眼用レンズ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、下記構造式 (I) で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも 1 種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性置換基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ。

【化 1】



【請求項 2】 側鎖に窒素原子を含有するモノマーの含有量が、0.05～40 wt %であることを特徴とする請求項 1 記載の薬物徐放性眼用レンズ。

【請求項 3】 側鎖に窒素原子を含有するモノマーが (メタ) アクリルアミドであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の薬物徐放性眼用レンズ。

【請求項 4】 カチオン性置換基を有する薬物が、分子内に少なくとも 1 つ以上の四級アンモニウム塩基または一～三級アミン塩基を有する有機化合物である請求項 1～3 のいずれかに記載の薬物徐放性眼用レンズ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、薬物徐放性眼用レンズに関するものである。更に詳しくは、良好な薬物包括量、薬物徐放能を有し、薬物徐放に伴うサイズ変化の少ない高分子ゲルからなるコンタクトレンズや眼内レンズ等に用いられる薬物徐放性眼用レンズに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

一般に、眼科用製剤の中で前眼部に局所投与される製剤には、点眼液、懸濁液、眼軟膏などがあり、それぞれ特徴を有している。点眼液の投与は比較的容易であるが、点眼後速やかに涙液により希釈され、涙道を通り排出されてしまう。すなわち、薬物を十分投与するには角膜と点眼液との接触時間を十分長くする必要がある。一方、懸濁液や眼軟膏は、角膜との接触時間が長くなる点では点眼液より優れているが、眼刺激や視野が曇るという欠点がある。

【0003】

眼科領域の薬物を利用する薬物徐放システム（DDS）技術として、水和状態のポリビニルアルコールに電解性基または極性基を持つモノマーを活性線照射処理によりグラフトし、得られる含水ゲルに作用物質を含浸させる薬物徐放性を有する高分子ゲルが開示されている（例えば、特許文献1参照）。この高分子ゲルは、網目構造による制御に加えて、グラフトした電解性基または極性基により含有薬物を効率よく徐放させるものである。電解性基または極性基としては、塩の形のカルボキシル基、スルホン酸基、リン酸基などのアニオン性官能基や四級アンモニウム塩基などを挙げている。

【0004】

また、アニオン性置換基を有する薬物を眼用レンズ内部に強く保持し、徐放効果を効率よく発現させる技術が開示されている（例えば、特許文献2、3参照）。これは、側鎖に四級アンモニウム塩などのカチオン性置換基を有する高分子ゲルを合成し、その置換基にイオン交換によりアニオン性置換基を有する薬物を配位させるものである。イオン結合により配位した薬物は、徐放環境下においてそのイオン交換反応により、配位した薬物が徐々に放出されるメカニズムとなっている。

【0005】**【特許文献1】**

特公昭52-32971号公報

【特許文献2】

特開平6-145456号公報

【特許文献3】

特開平6-306250号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、特許文献1に記載された官能基を高分子ゲル中への導入方法は、ガンマ線という特殊な設備を有するものであり、汎用性、実用性といった点で問題となる。また、眼用レンズとしての形状安定性など、実用上必要な網目構造を得るためにはガンマ線の照射量を制御する必要がある、照射量が多すぎると網目構造が完全に形成され、極性基と作用物質との間の相互作用が発揮されず、効果的な薬物徐放性が得られない問題を有している。

【0007】

一方、特許文献2、3では、薬物担持部位であるカチオン性置換基と薬物中のアニオン性置換基とのイオン交換反応を利用しているため、立体的に大きな構造を有している薬物においては、レンズ内部への拡散も阻害されることで、そのイオン交換率が非常に低い値となってしまう。さらに、眼用レンズ中にイオン性置換基を有するため、温度、pHなどの外部環境変化に対して非常に敏感に反応し、眼用レンズとして必要不可欠な形状安定性を得ることが難しい。すなわち、眼用レンズとしての視力矯正能が安定して発現され難い問題がある。また、カチオン性置換基の性質も薬物の徐放前後で異なるため、同様に眼用レンズとしての形状安定性などの物性にも影響を与える。

【0008】

また、特許文献1、2、3の高分子ゲルでは、約60%の官能基のみが薬物含有量に関与できるので、導入した官能基に相応の薬物を含有させることは困難である。このため、高分子ゲルの設計時に薬物の含有量と徐放量との相関が得られないので実用的ではない。このような問題から、コンタクトレンズを用いたDDSは、実用化に至った例がない。

【0009】

本発明の目的は、イオン交換反応により薬物徐放効果を有する高分子ゲルにおいて、効率的な薬物保持、徐放効果を有し、かつ、実用的な眼用レンズを提供す

ることであり、使用する薬物の薬効に合わせてその包括量を制御することが可能な薬物徐放性を有するイオン性高分子ゲルを提供するものである。

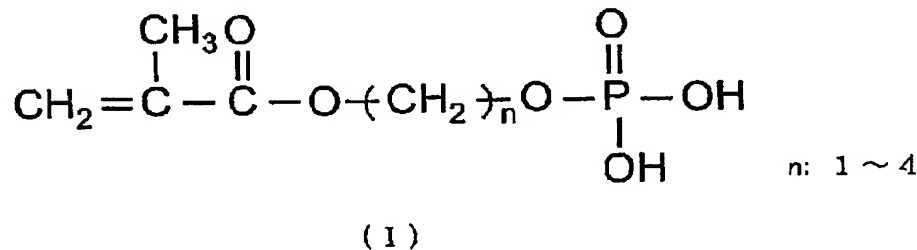
【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明は、分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、下記構造式（I）で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも1種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性置換基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズである。

【0011】

【化2】



【0012】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を具体的に説明する。

【0013】

本発明は、リン酸基を有する特定構造のモノマーを共重合した高分子ゲルの場合、良好な薬物包括力、適度なイオン性、優れた透明性と形状安定性を有するという知見に基づくものである。本発明ではさらに、側鎖に窒素原子を含有するモノマーを共重合成分として導入することで、ポリマー中の窒素原子と包括した薬物中の窒素原子とが相互作用をし、高効率で薬物を担持・放出するという知見に基づくものである。すなわち本発明は、リン酸基と窒素原子とを側鎖に有する高分子ゲルの場合、カチオン性置換基を有する薬物をリン酸基でイオン結合により強く保持し、さらにポリマー中の窒素原子と薬物分子内の窒素原子との比較的弱い分子間相互作用により安定した薬物包括様式を形成することが可能となるため

、薬物を効果的に保持して徐放させることができ、かつ、透明性、形状安定性および強度にも優れる薬物徐放性眼用レンズである。また、本発明の眼用レンズは包括する薬物量は高分子ゲル中に生じるより強い相互作用に支配されるため、高分子ゲル中に導入したリン酸基に相応した量の薬物を包括することができる。

【0014】

本発明における分子内に水酸基を有する親水性モノマーとしては、例えば、2-ヒドロキシメチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、2,3-ジヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどが挙げられるが、これらを2種以上併用することもできる（本明細書の「（メタ）アクリレート」は、アクリレートとメタクリレートの両方を意味する）。

【0015】

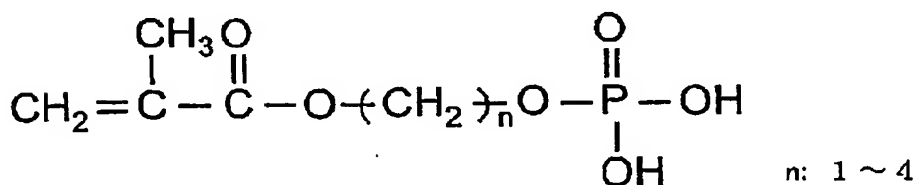
本発明において、リン酸基を有するモノマーは、共重合体中のリン酸基がイオン相互作用によりカチオン性薬物を強く保持し、良好な徐放効果を奏するものである。

【0016】

本発明に用いられるリン酸基を有するモノマーとしては、下記構造式（I）で示されるメタクリレートである。nは1～4の整数であり、特にn=2が好ましい。nが5以上になると分子中のアルキレン鎖が長くなり薬物との相互作用が十分に図れず、包括量や徐放量に影響が出、また良好な徐放効果も得られない。

【0017】

【化3】



(I)

【0018】

リン酸基含有モノマーの使用量は、親水性モノマーに対して、好ましくは、0

1～40wt%の範囲で、特に好ましくは、1～20wt%の範囲である。リン酸基含有モノマーが0.1wt%未満では、十分な薬物包括量が得られにくく、また40wt%を越えると、高分子ゲルとしての形状安定性や機械的強度が低下する場合がある。

【0019】

本発明に用いられる側鎖に窒素原子を含有するモノマーとは、1つの（メタ）アクリル基と、その末端に窒素原子を有するものであり、例えば、（メタ）アクリルアミド、N，N-ジメチル（メタ）アクリルアミド、N，N-ジエチルアミノエチル（メタ）アクリレート、N，N-ジメチルアミノプロピル（メタ）アクリルアミド、N，N-ジエチル（メタ）アクリルアミドなどが挙げられるが、これらの化合物に限定されるものではない。上記例示化合物の中でメタクリルアミドが特に好ましく、また上記例示化合物を2種以上併用することもできる。

【0020】

側鎖に窒素原子を含有するモノマーの使用量は、0.05～40wt%の範囲が好ましい。0.05wt%未満では、薬物包括力の向上への影響が少なく、また、40wt%を越えると、高分子鎖の窒素原子同士の相互作用が優先してしまい、包括薬物と高分子鎖中の窒素原子との相互作用が低下して良好な徐放制御が得られにくい。薬物包括量は、側鎖に窒素原子を含有するモノマー含有量が15wt%でピークとなるが、レンズ強度としての引張伸度は、側鎖に窒素原子を含有するモノマーの含有量が30wt%を越えると低下する傾向がある。したがって、薬物包括量とレンズ強度の面から考えると、1～30wt%が特に好ましい。すなわち、上記範囲で眼用レンズ中の薬物動態に関しての制御が可能であり、実用可能なレンズ強度を有する。

【0021】

本発明は、上記成分に加えて、架橋性モノマーを使用することができる。架橋性モノマーは、使用しなくてもよいが、使用することで高分子ゲルの網目構造の形成及び機械強度の調節を図ることができる。架橋性モノマーとしては、例えばエチレングリコールジメタクリレート、メチレンビスアクリルアミド、2-ヒドロキシー-1，3-ジメタクリロキシプロパン、トリメチロールプロパントリアク

リレートなどが挙げられる。架橋性モノマーの使用量は、総モノマー使用量に対して 0.1~4.0 wt % が好ましい。特に好ましくは、0.1~1.0 wt % である。これは、架橋性モノマー量が少な過ぎると高分子ゲルの形状安定性の調節効果が見られない。逆に架橋性モノマー量が多過ぎると網目構造が過剰となり、高分子ゲルが脆くなる傾向があるからである。

【0022】

本発明は、さらに任意の共重合可能なモノマーを使用することができる。例えば、疎水性モノマーを用いれば、得られる高分子ゲルの含水率や膨潤率の調節作用、高分子ゲル内への薬物包括量の微調整などが期待できる。使用する疎水性モノマーとしては、親水性モノマー及びリン酸基含有モノマーと相溶性があればいかなるものでも可能であるが、例えばメチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、2,2,2-トリフルオロメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレートなどが好ましい。また、分子内に水酸基を有する親水性モノマーおよび、側鎖に窒素原子を含有するモノマー以外の親水性モノマーを使用することもできる。例えば、N-ビニルピロリドン、2-ポリエチレングリコールモノ（メタ）アクリレート、2-ポリプロピレングリコールモノ（メタ）アクリレートなどが挙げられる。

【0023】

本発明の薬物徐放性眼用レンズに使用できる薬物は、分子構造内に四級アンモニウム塩基、一〜三級アミン塩基などの置換基を少なくとも1種以上含有する有機化合物である。好ましい薬理効果を発現するものとして、例えばメチル硫酸ネオスチグミン、塩酸オキシブプロカイン、硝酸ナファゾリン、塩酸ナファゾリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミン、ヨウ化エコチオパート、エピネフェリン、酒石酸水素エピネフェリン、塩酸カルテオロール、塩酸ベフノロール、フマル酸ケトチフェン、アシクロビル、リゾチームクロリド、トブラマイシン、ラタノプロスト、ウノプロストンイソプロリルエステルなどが挙げられる。

【0024】

本発明の薬物徐放性を有する高分子ゲルは、上記の眼用装着物以外の各種用途

にも応用できる。このような用途としては、種々の薬物放出システム（DDS）、殺菌シート、抗菌シート、創傷被覆材、湿布材などが挙げられ、使用する薬物も用途に応じて適宜選択することができる。

【0025】

本発明の眼用レンズの製造に際しては、まず上記モノマーの混合物に重合開始剤を添加し、さらに攪拌・溶解させる。重合開始剤としては、一般的なラジカル重合開始剤であるラウロイルパーオキサイド、クメンハイドロパーオキサイド、ベンゾイルパーオキサイドなどの過酸化物やアゾビスバレロニトリル、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）などが使用できる。上記重合開始剤の添加量としては、モノマー総量に対して10～3500ppm程度が好ましい。

【0026】

上記モノマー混合液を金属、ガラス、プラスチックなどの眼用レンズの成型型に入れ、密閉し、恒温槽などにより段階的もしくは連続的に25～120℃の範囲で昇温し、5～120時間で重合を完結させる。重合に際しては、紫外線や電子線、ガンマ線などを利用することも可能である。また、上記モノマー混合液に水や有機溶媒を添加し、溶液重合を適用することもできる。

【0027】

上記の重合終了後、室温に冷却し、得られた重合体を成型型から取り出し、必要に応じて切削、研磨加工する。得られた眼用レンズは水和膨潤させて含水ゲルとする。この水和膨潤に使用される液体（膨潤液）としては、例えば水、生理食塩水、等張性緩衝液などが挙げられる。前記膨潤液を60～100℃に加温し、一定時間浸漬させ、速やかに水和膨潤状態にする。また、前記膨潤処理により、重合体中に含まれる未反応性モノマーを除去することも可能となる。

【0028】

次に、本発明の薬物徐放性眼用レンズの説明をする。カチオン性置換基を有する薬物を溶解させた薬物溶液を調整し、その薬物溶液中に前記含水ゲルを浸漬することにより、含水ゲル中に薬物を包括した薬物徐放性眼用レンズを得る。

【0029】

薬物を溶解させる溶媒としては、水、親水性溶媒、水と親水性溶媒との混合溶

媒などがあり、親水性溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。

【0030】

前記薬物溶液中に含有される薬物濃度は、薬物の溶解度、薬効が発現するための最小有効濃度、最大安全濃度などにより、それぞれの薬物によって適宜選定されるものであるが、 $1.0 \times 10^{-6} \sim 10^{-2} \text{mol/L}$ の濃度が一般的に好ましい。

【0031】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0032】

(実施例1)

次の方法によりメタクリルアミド (MAm) の有効添加量を包括薬物量と引張伸度から確認した。

【0033】

2-ヒドロキシエチルメタクリレート (HEMA) 94.8 wt %、メタクリルオキシエチルホスフェート (構造式 (I) : $n=2$) (MOEP) 5 wt %、エチレングリコールジメタクリレート (EDMA) 0.2 wt %、AIBN 2000 ppmを混合したのに対してMAmを0%、0.05%、0.1%、1%、15%、30%、40%ずつ添加したものを調整し、十分に窒素置換をしながら約1時間攪拌した。なお、0%は比較例とした。攪拌後、各モノマー混合液を眼用レンズ用の成形型に入れ、50~100℃の範囲で25時間かけて昇温させ、重合体を得た。得られた重合体を室温に戻し、容器から取り出し、約80℃の蒸留水中に約4時間浸漬することで水和膨潤させた。得られた眼用レンズは、いずれも含水率43%の無色透明な含水ゲルであった。これらの眼用レンズをあらかじめ調製しておいた薬物モデルである硝酸ナファゾリンの0.5 wt %水溶液10 mL中に25℃、48時間浸漬して硝酸ナファゾリンを包括させた。次に、

硝酸ナファゾリンを包括した眼用レンズを蒸留水 20 mL 中に 25℃、24 時間浸漬し、リン酸基とイオン相互作用していない遊離の薬物を除去した。

【0034】

硝酸ナファゾリンを包括した眼用レンズを 25℃、10 mL の生理食塩水中に浸漬させ、その浸漬液を経時的に 24 時間サンプリングし、それらに含有される硝酸ナファゾリン量を HPLC（日本分光（株）社製）を用いて定量した。この定量を、浸漬液中に完全に薬物放出が確認できなくなるまで繰り返し、その薬物の積算溶出量から眼用レンズ中の薬物包括量を算出した。さらに、引張試験は、2×10 mm の短冊形状に加工したレンズ片を引張試験機にて測定した。これらの結果を表 1 に示す。

【0035】

（実施例 2）

次の方法により薬物の包括挙動を確認した。

【0036】

表 2 に示す割合で HEMA、MOEP（化 I：n=2）、MAM、EDMA および AIBN 2000 ppm を混合し、十分に窒素置換をしながら約 1 時間攪拌し、実施例 1 と同様の方法で眼用レンズを得た。得られた眼用レンズを実施例 1 に従い、薬物モデルである硝酸ナファゾリンを包括させた。さらに、実施例 1 に従い、薬物包括量を定量した。なお、実施例 2-（2）は比較例とした。

【0037】

薬物徐放曲線を図 1 に示した。この結果、MAM が含有された実施例 2-（1）の眼用レンズは、実施例 2-（2）に比較して、徐放速度が緩和された。すなわち、眼用レンズ中に窒素原子を含有することで良好な薬物保持性能と高効率の薬物徐放性能を得ることが確認できる。

【0038】

架橋性モノマーを使用しない実施例 2-（3）の眼用レンズと実施例 2-（1）の薬物徐放性眼用レンズは、同一の徐放挙動を示した。その薬物徐放曲線を図 2 に示した。すなわち、本発明による薬物徐放性は、架橋成分が形成する網目構造による薬物の制御ではなく、リン酸基とのイオン交換反応と窒素原子間の相互

作用による影響が大きいことが確認できる。

【0039】

(実施例3)

実施例2-(1)、(2)、(3)の薬物徐放前後における眼用レンズの生理食塩水でのサイズを測定した結果を表2に示す。実施例2-(3)の眼用レンズは、実施例2-(1)の眼用レンズと同様にサイズ変化が少なく、優れた形状安定性が認められたが、実施例2-(2)のMAmを含有しないレンズでは、サイズ変化が大きくなった。すなわち、本発明の薬物徐放性眼用レンズは、架橋性モノマーを含有しない場合でも優れた形状安定性を有することが確認できる。

【0040】

【表1】

表1

実施例1	MAm(wt%)	薬物包括量($\times 10^{-5}$ mol)	引張伸度(%)
(1)	0	7.29	230
(2)	0.05	7.42	230
(3)	0.10	7.41	250
(4)	1.00	8.30	260
(5)	15.0	9.80	265
(6)	30.0	9.36	270
(7)	40.0	8.20	255

【0041】

【表 2】

表 2

実施例 2	HEMA (wt%)	MOEP (wt%)	MAm (wt%)	EDMA (wt%)	徐放前 (mm)	徐放後 (mm)
(1)	84.8	5	10	0.2	14.0	14.0
(2)	94.8	5	0	0.2	14.0	14.5
(3)	85.0	5	10	0	14.0	14.1

【0042】

【発明の効果】

本発明によれば、イオン交換反応と分子間相互作用を利用することで薬物を高効率で包括・徐放でき、薬物徐放前後でレンズサイズの変化が少なく、またレンズ強度に優れた薬物徐放性眼用レンズが得られる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

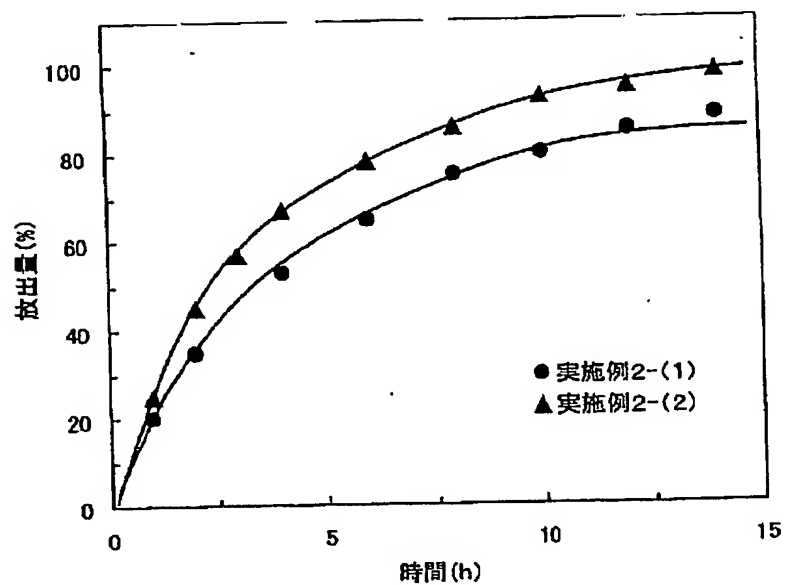
MAm含有眼用レンズの薬物徐放効果を示す図である。

【図 2】

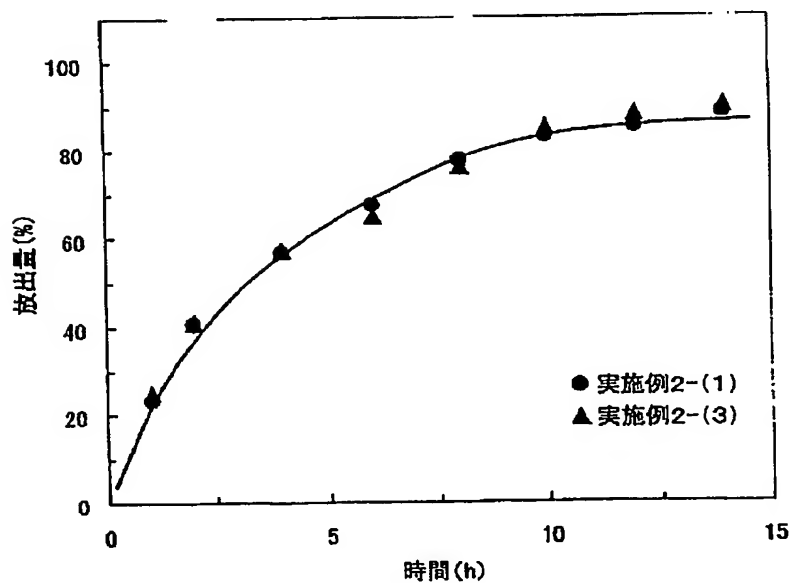
薬物徐放性と化学構造との関係を示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書

【課題】 イオン交換反応により薬物徐放効果を有する高分子ゲルにおいて、効率的な薬物保持、徐放効果を有し、かつ、実用的な眼用レンズを提供することであり、使用する薬物の薬効に合わせてその包括量を制御することが可能な薬物徐放性を有するイオン性高分子ゲルを提供する。

【解決手段】 分子内に水酸基を有する親水性モノマーと、構造式 (I) で示されるリン酸基を有するメタクリレートより選択される少なくとも 1 種と、側鎖に窒素原子を含有するモノマー、及びこれら成分と共重合可能なモノマーとの共重合体であって、該共重合体内部にカチオン性置換基を有する薬物を含有することを特徴とする薬物徐放性眼用レンズ。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 0 0 2 3 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 3 1 2 4 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷 2 丁目 4 0 番 2 号

氏 名

株式会社シード